

(Aus der Nervenklinik der II. Staatsuniversität zu Moskau
[Direktor: Prof. L. S. Minor].)

Zur Histopathologie und Klinik multipler und diffuser Geschwülste der weichen Hirnhäute.

Von

I. B. Stern und A. J. Zlatoveroff.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Januar 1928.)

Über die multiplen und diffusen Geschwülste der weichen Hirnhäute gibt es eine relativ große kasuistische Literatur.

Von früheren Autoren sind *Schlesinger*, *Nonne*, *Rindfleisch*, *Grund*, *Straßner*, *Jakob*, *Rach* zu nennen. Aus den Arbeiten der letzten 15 Jahre sind die einige von *Schaede*, *Maas*, *Lähmeyer*, *Löwenberg*, *F. H. Lewy*, *Meyer*, *Oberling*, *Cusching*, *Ford and Firor*, *Schuberth* die bedeutendsten.

Bis zur letzten Zeit aber bilden die *primären* diffus generalisierten Geschwülste der weichen Hirnhäute des ganzen Zentralnervensystems eine große Rarität, und es gibt noch eine ganze Reihe ungelöster, mit dieser Frage verbundener Aufgaben.

Von den 69 in der Literatur beschriebenen Fällen berichtet *Lähmeyer* nur über 19 Fälle dieser Art. Zu den Arbeiten aus demselben Gebiete müssen noch die von *Ivan Bertrand et Louis Aronson*, *Matzdorf*, *Rand*, *Neubirger*, *Krabbe*, *Schuberth* (3 Fälle) angeführten Fällen zugerechnet werden. Im ganzen etwa 27 Fälle von Geschwülsten dieser Art mit verschiedener Genese: Sarkome, Angio-, Melano-, Gliosarkome, Endotheliome und Carcinome.

Von diesen 27 Fällen können nur 2 Fälle als *primäre* diffus generalisierte Endotheliome der weichen Hirnhäute bezeichnet werden: ein Fall von *Redlich* und von *Schaede* (Fall 1). Vielleicht noch 2 Fälle von *Lissauer* und *Oppenheim*.

Wir erlauben uns unseren Fall zu veröffentlichen wegen seiner histopathologischen Eigenheiten, ebenso wie seines außerordentlich ausgedehnten Charakter des Wachstums.

Es handelt sich um ein *primäres*, diffus generalisiertes und multiples Endotheliom der Hirn- und Rückenmarkshäute in Begleitung von einer tumorösen Polyneuritis der Hirnnerven und Rückenmarkswurzeln mit *polio-myelo-encephalitis*-artigem Wachstum längs den Gefäßen und einer gleichzeitigen höchst eigentümlichen Wucherung in die graue

Substanz des Rückenmarks und des Stammes nach der ganzen Länge des Zentralkanals, der Hirnventrikeln und des *Plexus chorioideus*.

Dorodneff, Peter, 24 Jahre alt; am 9. 4. 1924 in die Klinik aufgenommen. Klagen über Blindheit, unerträgliche, in den Schultern irradierende Kopfschmerzen; Ohrensausen, besonders links. Keine hereditäre Belastung. Bis zur letzten Erkrankung vollkommen gesund. Im Juni 1923 traten Anfälle heftiger Kopfschmerzen auf, die bald von Übelkeit und später von auch Erbrechen begleitet wurden. Ende Dezember begann die Sehschärfe von rechts an zu fallen. Ende Januar blieb ein unklares Sehen über.

Status praesens: Die inneren Organe sind normal. Auf der Brust und auf dem Rücken finden sich viele *Acne necrotica*.

Nervensystem: Geruchstörung, besonders rechts. *Neuritis retrobulbaris*, *Visus OU* = 0. *Mydriasis*. Fehlen der Lichtreaktion bei erhaltener Konvergenzreaktion. Kurzer und rascher *Nystagmus*, mehr nach links. Schwäche des motorischen und *Hypästhesie* im Gebiete des sensiblen Teiles des *Nervus trigeminus*. Cornealreflex rechts abgeschwächt. Eine leichte zentrale Paresis des linken *Nervus facialis*. Das Gehör ist von beiden Seiten herabgesetzt. Die Zunge weicht etwas nach rechts ab. Die rechte Zungenhälfte ist atrophisch. Bewegung und Sensibilität normal. Reflexe, Beckenorgane sind normal. Harn normal. 24stündige *Diurese* 800—900 ccm.

Wassermannreaktion im Blut negativ.

Der Liquor cerebrospinalis ist durchsichtig, fließt unter erhöhtem Druck. Lymphocytenzahl 5 in 1 cmm; Albumen 0,15 : 1000,0; Pandy positiv; Nonne-Apelt leichte Opalescenz; *Weichb. odt*, *Wassermannreaktion*, *Sax-Georgi*, *Lange* negativ.

Das Röntgenbild zeigt eine sichtbare Erweiterung und Vertiefung der *Sella turcica*.

Vom 8. 5. 1924 an erscheinen zum ersten Male sich täglich wiederholende allgemeine epileptische Anfälle.

Vom 21. 7. 1924 an kommt eine sichtbar zunehmende statische *Ataxie* und *Asynergie*, besonders im Rumpfe hinzu. Stark ausgesprochene Stauungspupillen.

10. 12. 1924: Die epileptischen Anfälle sind außerordentlich häufig geworden, mehrere Anfälle täglich.

9. 1. 1925: Sichtbare Verschlümmung des allgemeinen Zustandes, progressierende Schwäche und sichtbare Abmagerung. Das Erheben vom Bette gelingt mit großer Mühe. Beim Versuch zu gehen fällt Pat. nach hinten und nach links.

Sichtbare Muskelatrophie der *Musculi masseter* und *temporalis*; rechts mit Entartungsreaktion. Der Kiefer geht scharf nach rechts. Fast völlige Anästhesie im Gebiete des rechten *Nervus trigeminus*. Die rechte Wange ist viel röter als die linke.

Alle Sehnenreflexe sind sichtbar abgeschwächt; nur während der allgemeinen epileptischen Anfälle oder unmittelbar nach denselben wird eine Hyperreflexie und Babinski an beiden Seiten beobachtet.

Die Psyche ist sichtbar abgeschwächt. Alle psychischen Vorgänge sind sehr gehemmt. Das Zählen gelingt nicht.

1. 2. 1925: Die epileptischen Anfälle werden seltener, 2—3mal wöchentlich. Sehr häufige, mehrere Male täglich vorkommende paroximale tonische Augen-deviation nach links und nach oben von kurzdauernder Bewußtlosigkeit begleitet, öfter bei klarem Bewußtsein.

3. 3. 1925: Zeigen sich Symptome von seiten des *Nervus vagus*: Pulsbeschleunigung bis 110—120 pro Minute, Anfälle von *Dyspnoe*, lautes Schlucken, häufiges Erbrechen. Der Kranke ist nicht imstande, sich selbst im Bette umzudrehen,

nicht so sehr wegen seiner Schwäche (es waren keine Lähmungen oder gar sichtbare Paresen bis zum Ende seines Lebens vorhanden), wie wegen der großen Zunahme der *Ataxie* und *Asynergie* im Rumpfe. Es ist merkwürdig, daß keine sichtbare *Ataxie* in den Beinen vorhanden war. Die Patellar- und Achillesreflexe wurden mit großer Mühe ausgelöst.

Von Mitte Juni bis Mitte August machte Pat. noch eine leichte Dysenterie durch und wurde dadurch noch schwächer. Der Kranke erlöschte langsam, die allgemeine Schwäche, die Kachexie und besonders die vaginalen Erscheinungen wurden immer stärker und der Kranke starb unter den Erscheinungen von Herz- und Atmungslähmung am 27. 10. 1927.

Klinische Diagnose: *Tumor cerebri* an der Basis der mittleren Schädelgrube mit diffusen oder metastatischem Wachstum des Neoplasma längs des Stammes und des Kleinhirns.

Ergebnisse der makroskopischen Untersuchung.

Autopsie: Die Hirnwunden sind sichtbar abgeflacht. Alle Hirnnerven ohne Ausnahme sind verdickt und sichtbar abgeflacht. Die weichen Hölle sind auf der ganzen Ausdehnung des Großhirns und des Rückenmarks wenig durchsichtig und diffus verdickt, besonders da, wo die *Pia* sich in die Furchen und Spalten vertieft. Nirgends gibt es Verwachsungen mit der *Dura*. Überall, unter der weichen Hölle des Großhirns von seiten der Konvexenfläche, ebenso wie auf der Basis, bemerkt man eine Masse kompakter knotenartiger Verdickungen, die verschiedener Größe (von einer Hirse bis einer Erbse) sind; bald sind sie zerstreut, bald sind sie dichter. Diese Knoten sitzen dicht auf der Basis im Gebiet des *Chiasma*, des *Tuber cinereum*, *Infundibulum*, *Hypophysis*, so daß die letzteren völlig von diesen Neubildungen umgeben und zusammengepreßt sind, ohne aber makroskopisch mit den Geschwülsten verbunden zu sein. Das *Chiasma* selbst ist sehr verdickt. Die *Trigona olfactoria*, ebenso wie die *Substancia perforata anterior* sind von diesen Knoten symmetrisch zu beiden Seiten der *Fissura laterales cerebri* besetzt. Weiter gehen die Knoten auf die orbitale Oberfläche der Stirnlappen über, besetzen wieder symmetrisch den ganzen medialen Rand der *Gyri recti* und füllen den *Sulci olfactorii*, wobei sie die *Tracti* und *Bulbi olfactorii* verschieben. Der rechte *Nervus trochlearis* ist durch ein Häufchen knotiger Verdickungen, die auf der Basis des rechten Hirnschenkels liegen, zusammengedrückt (Abb. 1). Daneben befindet sich ein erbsengroßer Knoten, der aus dem *Gyrus hippocampi* entspringt.

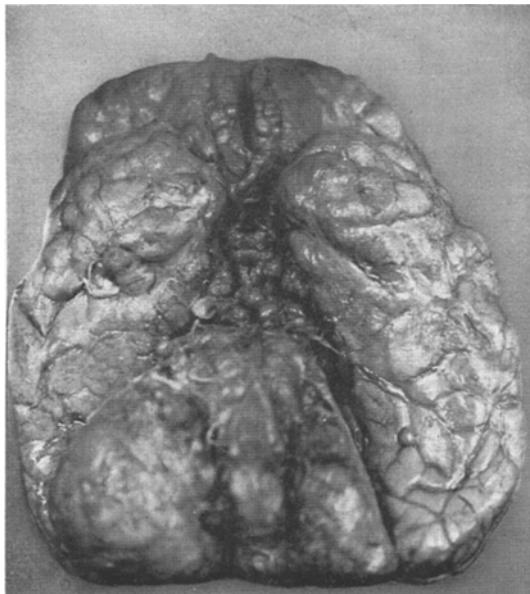


Abb. 1.

Weiter gibt es noch etwa 2—3 Knoten auf der Basis des rechten Hirnschenkels gleich neben der Brücke und noch mehr nach hinten eine Anhäufung kleiner (hirsengroßer) Knötchen in der Gegend des rechten *Nervus trigeminus*, der völlig zerquetscht ist. Auf der Konvexität befinden sich, ganz symmetrisch von jeder Seite, zwei Knoten: der größere Knoten sitzt in der Gegend des unteren Teiles des *Gyrus centralis* und nimmt ungefähr das Gesichtszentrum ein; der kleinere auf der *Pars opercularis gyri frontalis superioris*.

Eine Serie frontaler und teils sagittaler Schnitte reproduziert völlig das makroskopische Wachstumsbild der Geschwulst. Das maximale Wachstum der Geschwulst nach der Art einer kompakten knolligen Knotenmasse geht ganz symmetrisch zu beiden Seiten der Vertiefung der *Fossa Sylvii*. Diese Masse hat nicht mehr als 1 cm in ihrem Durchmesser; was aber die Länge anbetrifft, so wiederholt sie völlig die Furchen und nimmt dabei die Furchen selbst und einen Teil der Rindensubstanz ein. Der größte Teil der Geschwulst nimmt mit einem Pol die Furchen und Spalten der *Insulae Reilii*, mit dem anderen das untere Ende der *Fissurae Sylvii* ein und erfüllt die Vertiefung zwischen den Stirn- und Schläfenlappen, *Substantia perforata anteriores*, *Gyri orbitales*, *Areae parolfactoriae* usw.; mit einem Worte ist es klar, daß wir bei der Übersicht der Knoten auf der Basis nur den unteren Pol der Geschwulst beschrieben haben. Eine zweite ähnliche Geschwulstmasse hat einen kleineren Durchmesser; sie vertieft sich in die ganze *Fissura hippocampi* und nimmt wieder einen Teil der grauen Substanz der Wandungen ein. Rückwärts geht sie längs der *Fissurae calcarinae* beiderseits und vermischt sich allmählich; vorwärts folgt sie dem *Sulcus uncinatus* und vereinigt sich mit der oben beschriebenen Geschwulstmasse. Hier zieht sich die knotige Geschwulstmasse in den Raum zwischen dem *Nucleus amygdale* von einer Seite und der *Substantia perforata anterior* von der anderen, nähert sich von dieser Seite dem *Putamen*, bleibt aber von ihm durch die vordere Commissur abgegrenzt, ventralwärts nimmt sie aber den *Tuber cinereum* ein. Weiterhin, in der Vertiefung zwischen dem *Uncus* von einer Seite und den *Tracti optici* und *Pedunculi cerebri* von der anderen, durchbohrt die Geschwulst caudalwärts die innere Wand des unteren Hornes beiderseits und verwächst mit dem *Plexus chorioideus*; oralwärts nähert sie sich wieder dem *Putamen* und *Pallidum* und drückt auf den Hinterschenkel der inneren Kapsel. In der Vertiefung zwischen dem Hirnschenkel und den *Corpora mammillariae* zieht sich auf diese Weise die Geschwulst von den Seiten in den Boden des 3. Hirnventrikels hinein und kommt dabei in den *Corpus Luysi* und das *Forelsche Feld*. In der *Tela chorioidea* des 3. Hirnventrikels sieht man unter dem Fornix einen erbsengroßen Knoten. Alle Hirnventrikel sind äußerst erweitert. Die 5. Hirnkammer hat die Form einer regelmäßigen Kugel und ist sehr erweitert.

Ebenfalls das Bild der Leptomeningitis herstellend, muß man feststellen, daß die *Pia* gleichmäßig bis 4 mm verdickt von der oberen Fläche des Kleinhirns, besonders des *Vermis*, auf das *Velum medullare anticum* übergeht und weiter sich längs den *Brachiae conjunctivae* auf die *Corpora quadrigemina* und das *Corpus pineale* zieht und endlich nach der *Pia* der inneren Oberfläche des *Corpus callosum* und *Fornix* in die Hirnventrikel eindringt, wo sie unmittelbar auf die *Tela chorioidea* übergeht.

Resümieren wir alles, so haben wir eine multiple Geschwulst, hauptsächlich der weichen Hüllen des Großhirns und des Rückenmarks mit maximalem Wachstum längs der *Fissurae Sylvii* und *Hippocampi*; einer Läsion des Boden des dritten Ventrikels und in der *Regio Hypothalami*, mit einem Durchbruch in die unteren Hörner der Seitenventrikel und eine gleichzeitige, diffuse cerebrospinale *Meningitis* mit maximalem

Wachstum in der Gegend der Hirnschenkel der Brücke und besonders des Vierhügels mit sichtbarem Übergang auf die *Tela chorioidea*. Bedeutender *Hydrocephalus internus*.

Von seiten der inneren Organe: *Atrophia fusca hepatis*, *Myocarditis*, *Hyperaemia venosa hepatis, renum, Nephrosis renum*, *Hyperaemia venosa lienis*, *Gastro-entero-colitis chronica. Inanitio*.

Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung.

Das Gehirn wurde in Formol fixiert. Von den Färbemethoden wurden folgende angewandt: *Hämatoxylin-Eosin*, *van Gieson*, *May-Grünwald*, *Nissl*, *Bielschowsky*, *Holzer*, *Weigertsche Gliafärbung*, *Weigertsche Myelinfärbung*, *Scharlach*, *Kultschitsky*, *Marchi*.

Zu diagnostischen Zwecken wurden Geschwulstknoten aus verschiedenen Stellen untersucht, und zwar 1. die Geschwulstmasse aus dem Gebiete der *Fissurae lateralis cerebri* und *hippocampi*, 2. der Knoten unter dem *Fornix*, aus 3. der Hirnrinde und aus anderen Stellen.

Dann untersuchten wir 15 verschiedene Bezirke aus der Hirnrinde, die subcorticalen Ganglien mit dem *Hypothalamus* und dem 3. Ventrikel, die Kleinhirnrinde, den Unter- und Oberwurm, den Kleinhirnbrückenwinkel, den ganzen Hirnstamm, die Hirnschenkel, die Brücke, das verlängerte Mark, einzelne Hirnnerven, das ganze Rückenmark nach Segmenten, die *Cauda equina* und die Spinalganglien.

Bild der Knoten. Die mikroskopische Struktur der Knoten ist im großen ganzen überall völlig gleich. Die Knoten haben eine deutlich alveoläre Struktur mit kaum ausgedrücktem Stroma. Das Stroma besteht ausschließlich aus sich reticulaartig durchflechtenden Zellzügen, zwischen denen mit Erythrocyten gefüllte Arteriolen und Capillaren sich finden. Selten gelingt es, in den *van Gieson*-schen Präparaten zarte bindegewebige Fäserchen zu beobachten. Oft trifft man zwischen den Zellzügen konzentrisch gelagerte Zellenanhäufungen; in ihrem Zentrum sieht man oft eine Capillare. In den Arteriolen ist die Adventitia von den Tumorzellen nach der Art dichter perivasculärer Mäntel umgeben; in den Capillaren aber liegen die Zellenmäntel häufiger dicht an dem Endothel, dessen Kerne stark aufgeschwollen sind und sich nur wenig von den Tumorzellen unterscheiden.

Im ganzen haben die Tumorzellen wenig Protoplasma und einen relativ großen Kern. Man unterscheidet zwei Zellformen. Die einen sind sehr kleine, runde, gliazellengroße, ganz dunkle piknotische „nakte“ Kerne. Die anderen sind mehr polymorph, 2–3 mal größer als die ersten, mit einem großen, hellen, chromatinarmen Kern, aber ohne Kernkörperchen und aus einem noch helleren, kaum unterscheidbarem Zellprotoplasma. Die ersten liegen meist in den Alveolen, obwohl man sie auch in den Zellzügen des Stromes trifft; die zweiten (verschiedener Form, rund, oval, polygonal) bilden oft Zellzüge und dadurch ein dichtes Syncytium.

In den Nißlpräparaten gelingt es, eine metachromatische Körnigkeit im Protoplasma großer Zellen und manchmal im Kerne zu entdecken. Nirgends sind in den Knoten weder Leukocyten oder Makrophagen noch Kernkugeln zu treffen; oft trifft man Kernteilungsfiguren in verschiedenen Stadien, relativ selten eine direkte Mytose. Sehr selten trifft man Hyalinisation der konzentrischen Kugeln und Verkalkung. Die Gefäßwand ist größtenteils normal. Selten trifft man hell- und homogen gefärbte Gefäßwand, so daß es möglich ist, von Hyalinisation zu sprechen. Noch seltener sieht man den Austritt der Erythrocyten durch die unbeschädigte Gefäßwand in das umgebende Gewebe. Im ganzen sind die Arterien weniger beschädigt als die Venen. Nirgends gibt es Thrombosen.

Solch ist das Bild der Geschwulstknoten.

Selbstverständlich kann hier die Rede weder von irgendeinem Granulum, noch von miliären Tuberkeilen, Gummi oder parasitären Granulomen sein. Wir haben vor uns ein echtes Blastom, das aus Endothelialzellen mit einer ganzen Reihe so typischer Form- und Wachstumsonderheiten sich kennzeichnet, daß die Diagnose einer angioblastischen Geschwulst oder Endotheliom als sehr wahrscheinlich anmutet.

Die Mannigfaltigkeit der Morphologie dieser Geschwulstgruppe erweitert aber so den Begriff des Endothelioms, daß diese Diagnose als bequemes Mittel benutzt werden kann, wenn eine Geschwulst ihrer Mannigfaltigkeit wegen in keine andere Gruppe anzugliedern ist (*Schwalbe*). Andererseits stimmt die histogenetische Diagnose bei weitem nicht immer mit der morphologischen Diagnose überein¹.

In unserem Falle also, obwohl die typische alveoläre Struktur die Mäntel in den perivasculären Räumen, die unmittelbare Verbindung der Endothelioiden Zellen der Geschwulst mit dem Capillarendothel und endlich, die Ähnlichkeit der Tumorzellen mit dem gequollenen Endothel die Diagnose des Endothelioms, und zwar des Hämangioendothelioms, oder *Sarcoma endotheliale* nach *Hansemann* sehr wahrscheinlich machen; dennoch ist die Möglichkeit einer anderen Histogenese nicht ausgeschlossen.

Deshalb untersuchen wir unser Material in bezug zu den Arbeiten von *Prym* und *Magnus Cohn*, die es für möglich halten durch Fibrillenfärbung die unreifen Carcinome von den Sarkomen unterscheiden, und wir fanden in der Tat bei der vergleichenden Bearbeitung nach *Hölzer*, *Bielschowsky* und *V.-Gieson* bindegewebige Fäserchen im protoplasmatischen Zellensyncytium, was noch einmal unsere Diagnose bestätigte.

Das Bild der tumorosen Pseudoleptomeningitis. Im ganzen unterscheidet sich das Knotenbild nur wenig davon, was wir in den diffus besäten Hüllen des ganzen Zentralnervensystems (von der Hirnrinde und dem Hirnstamm bis zu den

¹ Eine Reihe von Geschwülsten zeigt einen epithelialen Charakter ungeachtet ihrer Entstehung aus dem Mesenchym; andererseits gibt es nicht wenig Geschwülste epithelialer Herkunft, die aber sarkomatöse Wachstumsart besitzen.

Die Schwierigkeiten dieser Frage folgen daraus, daß *Johannes Fick* die Endotheliome als Geschwülste epithelialen Charakters betrachtet und sie zur Gruppe undifferenzierter Carcinome rechnet. Von diesem Standpunkte aus ist der Versuch von *Ribbert*, den Begriff des Endothelioms möglichst zu beschränken, von höchstem Wert und die Einteilung der Endotheliome von *Hansemann* in *Carcinoma endotheliale* und endotheliale Sarcoma verdient eine gewisse Beachtung. Von der anderen Seite ist der Gesichtspunkt der Autoren, die die histogenetische Diagnose völlig negieren, verständlich. *Cushing* nennt z. B. alle diese Geschwülste „*Meningome*“ oder „*Meningotheliome*“. *Oberling* glaubt, daß die meisten Geschwülste der Hirnhäute, die den *Schwannschen* Nervenscheiden ähnlich sind, aus den *Menigoblasten* entstehen und nennt sie einfach „*Meningoblastome*“. *F. H. Levy* beweist mit seinen Arbeiten, daß die Entstehung der Meningengeschwülste aus dem *Eberthschen* Perithel, das er mit der *Pia mater* identifiziert, nicht festgestellt werden kann und daß dieser Begriff mehr für die Lokalisation als für die Histogenese der Geschwulst spricht.

Hirnnerven und von dem Rückenmark bis zur *Cauda equina* und bis zu den spinalen Ganglien) gefunden haben.

Dem makroskopischen Bilde der Leptomeningitis entspricht überall das mikroskopische Bild einer diffusen Infiltration, hauptsächlich der *Pia*, in geringerem Grade der *Arachnoidea* mit den bereits genannten Zellen.

Hier ist die alveolare Struktur weniger ausgeprägt; in den Vordergrund treten die Zellzüge, die parallel den *Pia*- und *Subarachnoidal*fasern und Bindebalken gehen und zwischen denen Anhäufungen konzentrischer Kugeln liegen. Noch öfter findet sich eine dichte Zellinfiltration, die in allen Richtungen durch unpräformierte *Pia*fasern durchbohrt ist. Die Gefäße der Hüllen sind sehr erweitert, an Zahl vermehrt und von Blut überfüllt. Mit Ausnahme seltener *Hyalinose* ist die Gefäßwand, die *Intima*, *Media* und *Adventitia* meistenteils normal. Fast auf der ganzen Ausdehnung des Stammes und des Rückenmarkes ist die *Pia* mit der *Arachnoidea* verwachsen mit gleichzeitigem Wachstum der Geschwulst nach den subarachnoidal Trabekeln. Nur ausnahmsweise sieht man hier das normale Epithel, das die subarachnoidal Trabekeln bedeckt. Auf diese Weise bekommt man hier wirklich den Eindruck, daß die Neubildung überall ihren Ausgang aus der *Intima Pia* oder dem Perithel von *Eberth* nimmt und das Tumorbild selbst bekommt eine größere Ähnlichkeit mit dem Lymphangioendotheliom oder Peritheliom, als mit dem Endotheliom der Knoten. Auch hier sehen wir aber stellenweise die typische Verbindung mit den Gefäßen, das Wachstum aus dem Endothel der Capillaren und die Endothelschwellung.

Der eben beschriebene völlig abgeschlossene Tumorkreis erreicht quer im Schnitt in der Brücke, im verlängerten Marke, in dem Vermis und in dem Kleinhirnbrückenwinkel 5 mm, im Brustmark 4 mm, im Halsmark 3 mm, im Lenden- und Kreuzmark 1—1½ mm. In der Regel ist die größte Dicke in den Austritts- und Eintrittsstellen der Hirnnerven und der cerebrospinalen Wurzeln, wo die Geschwulst sich knotenartig verdickt. Fast ausnahmslos ist die dorsale Hälfte dicker als die ventrale.

Das Bild der tumorosen Pseudo-Encephalomyelitis. Fast überall folgt die diffuse Infiltration den Piasprossen und dringt in die Fissuren des Großhirns und des Kleinhirns ebenso wie die Spalten des Stammes und des Rückenmarkes ein. Alle Arteriolen, die aus den Hüllen in die Hirnrinde, die graue und weiße Substanz des Stammes gehen, die *Vasocorona* und die *Arteria sulci anterior et posterior* des Rückenmarkes sind in den perivasculären Lymphräumen von Tumormänteln begleitet.

In der Hirnrinde dehnt sich diese Infiltration an manchen Stellen auf mehrere Millimeter von der Rindenoberfläche aus; tiefer sind die Gefäße mehr oder weniger frei, an anderen Stellen, besonders an den Stellen der knotigen Verdickungen, ziehen sich die Mäntel um die Gefäße über die ganze graue Schicht der Rinde und sogar auf dieser Tiefe trifft man hie und da eine perivasculäre Infiltration (Abb. 2).

Eine ganz außerordentliche Entwicklung erreicht die Infiltration auf der ganzen Ausdehnung der *Fissura mediana anterior*. Im verlängerten Marke, Hals- und Brustmarke ist diese Infiltration auf gefärbten Präparaten sogar makroskopisch sichtbar. Von hier erstrecken sich die kolossalen perivasculären Mäntel längs den Gefäßen in die Vorderhörner und bilden dort ganz wunderbare Bilder (Abb. 3). Die perivasculären Räume sind übermäßig erweitert, zehn- oder mehrmal gegen die Norm. Der ganze Raum, ebenso die Außenwand, die ihn von der Hirnsubstanz abgrenzt, sind mit Tumorzellen bedeckt, zwischen welchen nicht wenig Kernzellen und Makrophagen zu treffen sind. Das Wachstum längs der *Fissura mediana posterior* ist dagegen minimal, und nur an einer Stelle, und zwar im verlängerten Marke, im Bezirke der *Gollischen* und *Burdachischen* Kerne, rücken drei bis vier übermäßig große infiltrierte Gefäße hinein. Innerhalb dieser Räume richten sich die Tumorzellen bald zugartig, bald alveolenartig, bald konzentrisch und kugelartig.

Stellenweise bleibt diese perivasculäre Infiltration in ihren ständigen mesodermalen Grenzen; öfter geht sie aber ohne sichtbare Grenzen in das umgebende Gewebe über, wobei sie die den perivasculären Raum abgrenzende Wand zerstört.

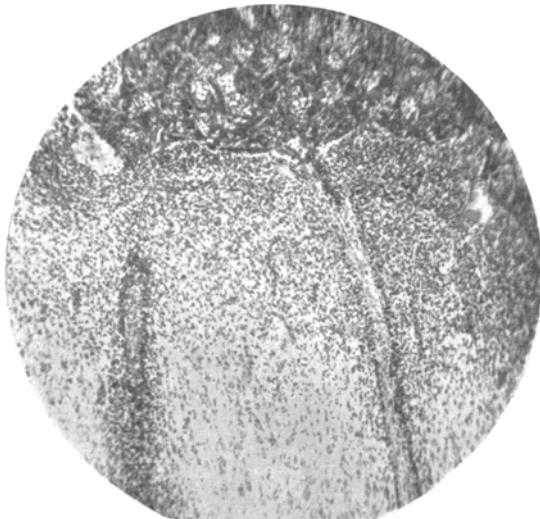


Abb. 2. Hirnrinde. Nißl-Färbung. Infiltrierte Pia. Zwei von Tumormassen umlagerte Gefäße der Rinde. Infiltrierendes Wachstum einer Stelle links, deutlich von der Pia auf die Rinde übergreifend.



Abb. 3. Hämatoxilin-Eosin. Zwei Gefäße des Vorderhorns mit ungewöhnlich weiten Lymphräumen, die mit Tumorzellen alveolär austapeziert sind.

In diesem Falle ist es schwer, zu entscheiden, ob wir mit einer reaktiven perivaskulären Gliosis oder mit Tumorelementen zu tun haben.

Ebenso wie in den perivaskulären Räumen der Gefäße verläuft das Wachstum der Geschwulst von seiten der *Intima Piae*. Das Wachstum folgt nicht immer den Gefäßen und Sprossungen der Pia; häufig gelingt es, einen Durchbruch in die Nervensubstanz selbst von seiten der *Intima Piae* ebenso wie von seiten der *Membrana limitans superficialis und perivascularis* zu beobachten. Diese letzteren bilden nur an seltenen Stellen eine mächtige gliöse Faserschicht, die dem diffusen Eindringen der Geschwulst in die Hirnsubstanz widerstehen kann. Ist aber schon hier die Ähnlichkeit der Tumorzellen mit den Gliazellen so auffallend, daß eine sichere Differenzierung schwierig wird, so ist unmöglich an einer Reihe von Stellen an der Existenz solcher Durchbrüche zu zweifeln. Dafür spricht die kompakte Masse der Geschwulst, die sich in die Hirnsubstanz eindringt und an diesen Stellen (in Präparaten nach *van Gieson*) die Pia durchbohrt und (in den Präparaten nach *Holzer, Weigert* und *Bielschowsky*) die Randzoneglia und die *Membrana limitans perivascularis* zerstört. Solche Durchbrüche haben wir sogar makroskopisch in dem Boden des 3. Ventrikels und in den unteren Hörnern gesehen. Solche Stellen findet man auch ausnahmslos an der Eintrittszone aller hinteren Wurzeln in dem Rückenmark, weniger konstant an der Austrittszone der vorderen Wurzeln, an den Ein- und Austrittszenen der Hirnnerven, seltener in der Gegend der knotigen Verdickungen der Hirnrinde, an manchen Stellen der Vermis und in der Kleinhirnrinde. Die reaktive Gliose, die sich überall, besonders in der Rückenmarksubstanz befindet, an der Peripherie in der Regel mehr ausgedrückt ist und von der proliferativen, protoplasmatischen, meistenteils amöboiden Glia in eine faserreiche Glia übergeht, an diesen Durchbruchstellen eine besondere Proliferationskraft zeigt.

Dennoch stehen diese öfteren Ausnahmen in unserem Falle nicht in Widerspruch mit der allgemeinen Regel des vorzüglichen Wachstums der Geschwulst nach den Gefäßen und Aussprossungen der Pia, während wir keinesfalls von dem vorzüglichen Wachstum der Geschwulst in mesodermalen Grenzen sprechen und mit *Nonne* zusammen sagen können, daß die von uns untersuchte Geschwulst „rein anatomisch überhaupt außer der Hirnsubstanz wächst“.

Von dieser Seite ist von großem Interesse der massive Durchbruch des Tumors auf der ganzen Ausdehnung des Rückenmarks und des Stammes in der Austrittzone der hinteren Wurzeln und Nerven des Stammes.

Eine kompakte Geschwulstwelle durchdringt im Rückenmark nach den hinteren Wurzeln ein, oft ohne jegliche Spuren von den weichen Hüllen zurückzulassen; sie tritt wie eine breite Welle in die hinteren Hörner ein, wobei sie die ganze graue Substanz der Hinterhörner und zum größten Teil die der Vorderhörner infiltriert. Fast sogleich nach dem Durchbruch bekommt die Geschwulst ein anderes Aussehen und einen anderen Wachstumscharakter: es erscheint eine große Zellenviariabilität der Größe und der Form nach; hier finden sich eine Menge spindel- und stäbchenförmiger Zellen. Fast nirgends gelingt es, konzentrische Kugeln zu beobachten, es gibt gar keine Alveolen und perivaskuläre Infiltration ist eine große Seltenheit (Abb. 4).

Was die feine Struktur der Tumorzellen selbst anbetrifft, so ist der protoplasmatische Zellenkörper wegen seiner relativ größeren Dimension in der grauen Substanz deutlicher zu sehen. Nach *Niβl* färbt sich der Zellenkörper meistens metachromatisch durch eine bedeutsame metachromatisch basophile Körnigkeit gekennzeichnet. Sehr oft trifft man Körnchenzellen und Gitterzellen. Es gibt

auch viele Makrophagen. Im Lumbalmark, zuweilen auch in anderen Stellen, trifft man längs den Gefäßen Plasmazellen. Bei der Färbung nach *Holzer* ersieht man neben dichtem Wachstum eine Unverletzlichkeit der faserigen Glia und ein deutliches Syncytialnetz der Tumorzellen, in dessen protoplasmatischen Brückchen feine, sich durcheinander flechtende Fasern zu beobachten sind. Dem Falle von *Fischer*, einer diffusen Carcinomatosis (eines diffusen Glioms nach *Lähmeyer* und *Löwenberg*) gleich, sind auch in unserem Falle die pericellulären Räume um die Ganglienzellen mit Tumorzellen vollgestopft „*Pseudoneuronophagia tumorosa*“).

Ein analoges Bild findet sich im verlängerten Mark und in der Brücke. Die Wachstums- und Ausdehnungsvariabilität der diffusen Infiltration kann durch die Eigentümlichkeiten der Vascularisation und der topographischen Eigenheiten der grauen Substanz sowohl als auch durch die verschiedenen Eintrittsarten der

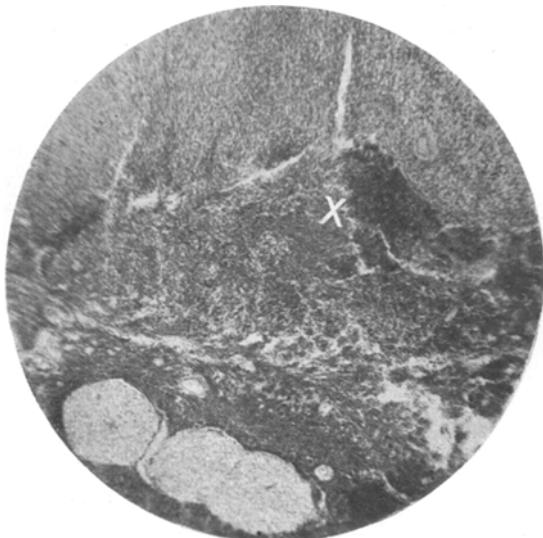


Abb. 4. Nißl-Färbung. Umgebung der hinteren Wurzel. Eintrittszone der hinteren Wurzel. Bei X Einbruchsstelle der Geschwulst nach den Hinterwurzeln mit Läsion derselben und weiteres Wachstum in das Hinterhorn.

Hirnnerven erklärt werden, durch welche sich ein Durchbruch in die graue Substanz des verlängerten Markes und der Brücke vollzieht.

Das *Ependym* des Zentralkanals ist überall intakt und stellt nichts Atypisches dar; nur im Lendenmark ist eine große Zellproliferation des Ependyms zu beobachten. Dagegen ist die graue Substanz um den Zentralkanal von Tumorzellen dicht infiltriert, gleich dem, wie wir es in der grauen Substanz der Hörner gesehen haben. Der Zentralkanal ist von dessen Zellen völlig zusammengepreßt, was man an dem an mehreren Stellen hineingeschobenen Ependym sieht. Noch öfter ist der Zentralkanal ganz unsichtbar, statt dessen sind zwei Reihen von Ependymzellen dicht aneinander gepreßt.

Die diffuse Infiltration der grauen Substanz um den Zentralkanal erstreckt sich ebenfalls beständig aufwärts und dies besonders stark am Boden des 4. Ventrikels und um den *Aqueductus Sylvii* ausgedrückt ist. Die subependymale graue Substanz ist auf der ganzen Ausdehnung der Ventrikel infiltriert, wobei das Kubikepithel hügelartig und knollenartig aufgehoben ist (Abb. 5).

Das Ependym ist an manchen Stellen abgeschält und auf diese Weise ist der Weg zur Besamung der Ventrikelräume ganz frei.

Die *Tela chorioidea* und der *Plexus chorioideus* sind infiltriert. Die *Vena Galeni* und die *Vena marginalis* sind von perivasculären tumorösen Mänteln umgeben.

Die intraventrikuläre Meningitis bleibt, wie in dem Falle von *Ivan Bertrand*, fast überall von der zentralen Hülle durch das Kubikepithel des Ependyms, das nichts Atypisches darstellt, abgeteilt. Der extraventrikuläre Teil des *Thalamus* und fast der ganze vordere Thalamuskern sind in gleicher Weise wie die graue Substanz des Rückenmarks beschädigt.

Die Art des Wachstums im *Vellum medullare anterior*, in den Vierhügeln, in den caudalen Teilen der Stammganglien ist gemischt, da wir hier neben einem infiltrativ durchdringenden Wachstum das typische Wachstum längs den Gefäßen finden.

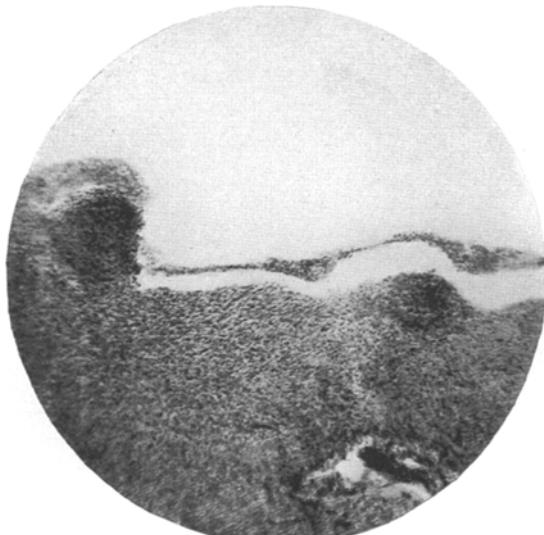


Abb. 5. Hämatoxilin-Eosin. IV. Ventrikel. Subependymale graue Substanz diffus infiltriert mit Tumormassen. Das Ependym wird durch zwei Tuberositäten hervorgehoben.

Was die *Läsion der Myelinfasern* betrifft, so sind die *Gollschen* und *Burdach-schen* Stränge auf der ganzen Ausdehnung des Rückenmarks und des verlängerten Marks besonders geschädigt. Verhältnismäßig leichter sind die Läsionen der Stränge von *Gowers* und *Flechsig*. Überall findet man in der grauen Substanz des Rückenmarks eine scharfe Verminderung der Wurzelfasern, die aus den vorderen Hörnern entspringen. Bei der Färbemethode nach *Marchi* werden frische Degenerationen, die ihren höchsten Ausdruck in den Vordersträngen haben, dargestellt; die Scharlachfärbung zeigt dagegen die größte Degeneration der Hinterstränge ebenso wie die Degeneration der *Flechsig-schen* und *Gowerschen* Stränge.

Die *Degeneration der Wurzeln*, die in die Tumormasse eingezogen sind, und in denen überall eine perivasculäre Infiltration oder einfache Tumorzellanhäufungen zwischen den Fasern zu beobachten sind, ist besonders im Brust-, weniger im Lumbal- und noch weniger im Cervicalmark ausgedrückt. Die hinteren Wurzeln leiden in der Regel mehr als die vorderen.

Ganz ähnliche, nur schärfer ausgedrückte Veränderungen findet man in den *Hirnnerven*, besonders in den *Nerri optici*, *olfactorii* und im rechten *Nervus*

trigeminus. Ihre Hüllen sind diffus infiltriert auf einer großen Ausdehnung, und es ist gar kein Epineurium zu sehen; zwischen den Fasern und um die Gefäße sieht man große Zellanhäufungen und tumoröse Mäntel. Dementsprechend entdeckt man schärfere Veränderungen: außer der marginalen Degeneration trifft man noch einen tiefen Zerfall der Myelinfasern und eine große Zahl von Myelinlinsen in den zentralen Teilen der Nerven.

Was die Veränderungen und *Degenerationen der Zellen* betrifft, so bieten in dieser Beziehung die Zellen der grauen Substanz des Rückenmarks des Stammes, des *Tuberculum cinereum* und der caudalen Teile der Stammganglien ein besonderes Interesse. Ungeachtet dessen, daß die Ganglienzellen von Tumorzellen beklebt sind („*pseudoneuronophagia*“) leben diese ersten immer fort (Abb. 6). Die *Niβl*-schen Präparate zeigen eine akute Zellanschwellung, einfache Atrophie und

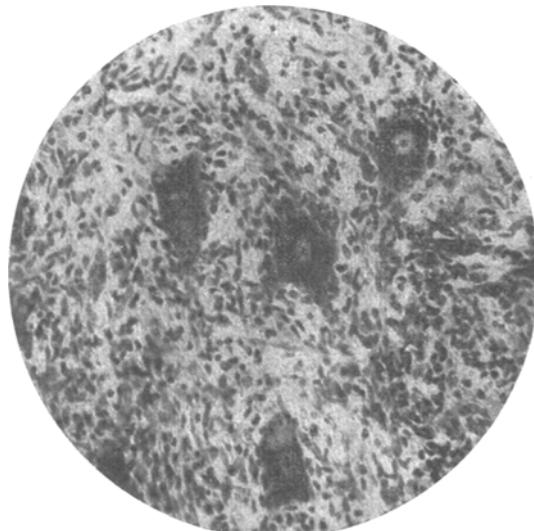


Abb. 6. Niβl-Färbung. In Tumorzellen eingebettete und relativ verschonte Ganglienzellen des Vorderhorns.

Schrumpfung. Nicht selten trifft man in den Zellen eine Pigmentatrophie. Eine Läsion der intracellulären Fibrillen ist auch vorhanden. Dennoch sieht man fast nirgends einen Zelluntergang oder fortgeschrittene Degenerationen. Es ist bemerkenswert, daß bei stark ausgesprochener Zelldegeneration diese Zellen von einer Schicht von Makrophagen und Kernzellen, nicht aber eigentlich von Tumorzellen umgeben sind.

Desto sonderbarer erscheinen die bedeutend schwereren Alterationen und Degenerationen in der Hirnrinde, sogar an den von der Tumorfärbung entfernten Stellen. Außer der akuten Schwellung und einer Reihe von Bildern der retrograden Degeneration, die überall in der Hirnrinde als Ausdruck des erhöhten Liquordruckes und des Faseruntergangs stattfindet, trifft man gleichzeitig chronische Zellerkrankungen, Erscheinungen eines ringförmigen Zerfalls, Degenerationskugeln und Schattenzellen. Bei der Färbung nach *Bielschowsky* sieht man fast völliges Verschwinden der Fibrillen; die kleinen Zellen sind mit argentophilen Schollen angefüllt, in den großen Pyramiden sind die Fibrillen zusammengeklebt, fragmentiert.

Dies ist besonders in den Zellen der kleinen und mittleren Pyramiden der Hirnrinde und den Zellen des Pallidum ausgedrückt.

Im Kleinhirn finden sich überall Erscheinungen der akuten Schwellung, nicht selten homogenisierende Erkrankungen der Purkinjezellen.

Überall sind proliferative und degenerative Gliaveränderungen zu beobachten; eine Vermehrung der Trabanzzellen und echte schwere Neuronophagie.

Die Frage der Histogenese der von uns beschriebenen Geschwulst erhält eine große Bedeutung in Hinsicht auf ihr stark infiltrierendes Wachstum längs der ganzen grauen Substanz des Stammes und des Rückenmarks.

So viel wir wissen, scheint es der einzelne Fall von diffusen Geschwülsten dieser Art in der Literatur zu sein. In den bisher beschriebenen Fällen handelt es sich am häufigsten um ein typisches Wachstum längs den Gefäßen der Vorderkörner. Nur selten berichtet man (*Lähmeyer, Schaede u. a.*) über geringfügige Durchbrüche der Geschwulst in das Gebiet der hinteren Wurzeln nur auf einer kurzen Strecke des Rückenmarks und mit Wachstumanhalt der Geschwulst bei dem Hinterhorn. Darum fällt uns der Gedanke von Gliom ein, ungeachtet der Ansicht mancher Autoren, daß das infiltrierende Wachstum nicht nur dem Gliom, sondern auch dem Sarkom, Carcinom und Endotheliom der Hirnhäute eigen ist.

Die Differentialfärbemethoden (darunter auch die Methode der gelben Färbung der Gliafibrillen nach *V.-Gieson*, auf die *Straßner, Schaede* und *Smorl* besonders hingewiesen hatten) gab uns die Möglichkeit in folgendem Überzeugung zu gewinnen:

1. Das Wachstum der Geschwulst in der grauen Substanz des Rückenmarks ist nicht destruktiv und dehnt sich in das Maschenwerk der relativ wenig verletzten Neuroglia aus. 2. Die Ganglienzellen sind relativ geschont, ungeachtet der engen Nachbarschaft der Nerven- und der Tumorzellen (*Pels-Leusden*). 3. In dem umgebenden Gewebe sind nirgends Erweichungszonen zu finden; im Gegenteil geht die Geschwulst der grauen Substanz ohne scharfe Grenzen in die weiße Substanz des Rückenmarks über. 4. Die Fibrillen liegen innerhalb der protoplasmatischen Basalsubstanz.

Diese Befunde neigten zur Diagnose des Glioms. Jedoch wo unter normalen Umständen das Neuroglianetz wenig ausgedrückt ist (im Hirnstamme, in den Stammganglien), die protoplasmatische Basalsubstanz fibrillenarm ist, und diese Fibrillen färben sich nach *V.-Gieson* nicht gelb, sondern rötlich.

Dieses Merkmal zeigt sich als Differentialmoment, das den Unterschied zwischen unserem Fall und Gliom hervorhebt.

Nicht weniger Schwierigkeiten bietet die Frage, ob die Geschwulst sich primär oder sekundär in den Hirnhäuten entwickelt hat, in Verbindung mit ihrem polioencephalo-myelitisartigen Wachstum und mit dem oben beschriebenen Durchbruch der Geschwulst in die graue Substanz der ganzen Länge aller hinteren Wurzeln und Hirnnerven nach.

Ebenso schwer ist es, das infiltrierende mächtige Wachstum in den caudalen Teilen der Stammganglien in den Tuber. ciner., Thalamus und die Geschwulstwucherung in die unteren Ventrikelpforten zu erklären.

Schlagenhaufer und eine Reihe anderer Autoren, behandelten sehr skeptisch die primären diffus generalisierten Geschwülste der Hirnhäute und betrachten als völlig unbestritten nur diejenigen in der Literatur erwähnten Fälle von Geschwüsten, wo nur das Zentralnervensystem mit Ausnahme der weichen Hüllen gar nicht verletzt war.

So viel es uns bekannt ist sind in der Literatur nicht mehr als 4 Fälle dieser Art (*Ormerod, Hadden, Holmsen, Redlich*) beschrieben worden. Zweifellos aber ist es, daß eine Reihe von Geschwüsten dieser Art mit Wachstum längs den Gefäßen und den pialen Fortsätzen auf die Hirnsubstanz echte primäre Geschwülste der Hirnhäute bilden. Zu dieser Gruppe gehören die 15 Fälle, über die *Lähmeyer* berichtet. In der Tat fand dieser Gesichtspunkt eine Unterstützung in den experimentellen Arbeiten von *Flatau*, dem es durch eine experimentelle Besamung der Hirnhäute der Tiere gelang, diffuse Geschwülste der Hirnhäute mit multiplem knotigartigen Wachstum zu beweisen.

Was die Eigentümlichkeiten des infiltrierenden Wachstums der Geschwulst anbetrifft, so konnten wir keine einzige verletzte Stelle im Zentralnervensystem treffen, wo das Geschwulstwachstum von dem konsequenten Wachstum nach den Gefäßen und Fortsätzen der Pia isoliert wäre. Das maximale Wachstum trifft man unbestreitbar in den Hirnhüllen; am stärksten ist es in den Stellen ausgedrückt, wo das konsequente Wachstum nach den Gefäßen und Fortsetzungen der Pia zweifellos ist. Überall aber, wo es gleichzeitig mit dem Wachstum längs den Gefäßen noch ein infiltrativ-indifferentes Wachstum gibt, beweist die durchrissene und hineingezogene weiche Hirnhaut, daß Geschwulstwachstum von außen nach innen geht.

Diese Befunde spricht mit gewisser Sicherheit für eine primäre Entstehung der Geschwulst in den Hüllen.

Nicht von geringerem Interesse sind in unserem Falle die Ursache des erhöhten Hirndruckes. Seine Bestehung wird durch die allgemeinen Hirnerscheinungen, den *Hydrocephalus internus*, die Verdickung der Hirnnerven und die überall vorkommenden Zellveränderungen, nach dem Typus der akuten Schwellung anerkannt.

Drei Momente bewirken nach *Reichart* die Veränderungen der normalen Verhältnisse zwischen dem Schädelraum und dem Hirnvolumen:

1. Die Hirnsubstanz selbst als schwammige Substanz. 2. Der sezernierende Liquor (Erhöhung der Liquorproduktion und Verlangsamung des Abflusses) und endlich 3. das zirkulierende Blut und Lymph in den Blutgefäßen und Spalträumen.

In unserem Falle haben wir alle 3 Momente.

Besonders zweifellos ist die vernöse Hyperämie: Bei der Anwesenheit so kolossaler Mäntel um die Gefäße ist diese Kompression der Venen sehr verständlich.

Den zweiten Moment, der die Blut- und besonders den Liquordruck verursacht, bildete die zweifellose Isolierung des subarachnoidal Raums des Großhirns von dem subarachnoidal Raumes des Hirnstammes und Rückenmarks, die gewiß in der letzten Zeit bei unserem Kranken existierte, da der Subarachnoidalraum von der Tumorinfiltration verwachsen war.

Nimmt man endlich alle Knoten „en Masse“, so bilden sie auch ein gewisses überflüssiges Volumen, das nicht ohne Wirkung auf den Hirndruck bleiben konnte.

Es ist sehr möglich, daß der Hydrocephalus internus in unserem Falle auch nicht einen einzelnen Grund hat. Die Tatsache des völligen Verschwindens des Zentralkanals und einer gleichzeitigen bedeutenden Ventrikelerweiterung, die Besamung der Ventrikel, besonders des vierten Ventrikels erlauben eine augenscheinliche Verstopfung des *Foramen Magendi* festzustellen. Weiter ist es möglich anzunehmen, daß die Liquoradsorption durch das Ependym und die subependymale graue Substanz, die fast völlig von der Geschwulst infiltriert war, nicht völlig genügend war; auch die Zusammenpressung der choroidalen Venen, und die Infiltration selbst des *Plexus chorioideus* konnten nicht spurlos für die sezernierende Tätigkeit des *Plexus* bleiben.

Was wir noch zum Schluß hervorheben wollen sind die Alterationen der Zellen und Degenerationen der Myelinfasern, die in unserem Falle auch zu beobachten waren. Die Läsionen dieser Art wurden in einer Reihe diffuser, unserem Falle ähnlicher Geschwülste, ebenso wie in vielen anderen Fällen gewöhnlicher Geschwülste, besonders bei Kleinhirntumoren beobachtet (*Meyer, Roche, Redlich, Ursin, Finkelnberg*); nach den Untersuchungen von *Botten* und *Gullier* trifft man die Degenerationen der hinteren Stränge als Ausdruck eines erhöhten cerebrospinalen Druckes, an 55% aller Tumoren. *Nonne* und eine Reihe anderer Autoren beschrieben aber mehrere Fälle, wo ungeachtet einer bedeutsamen diffusen Geschwulst die Degenerationen völlig oder fast völlig fehlen. Andere, wie *Oppenheim, Siefert*, versuchen diese Erscheinungen durch toxische Momente zu erklären; die dritten aber, wie *Saenger*, lehnte auf Grund seiner Arbeiten diesen Gesichtspunkt ab. Dieserseits sind die Gründe, die *Benda, Cassirer* und *F. Lewy* zur Erklärung der marginalen Faserdegenerationen und der Veränderungen in den Gliazellen beobachteten, von großem Interesse. Sie erklären sich durch die Erscheinungen der Hirnschwellung und verbinden sich mit der Verminderung der Blut- und Lymphzirkulation und mit der Verstopfung der Lymphräume der *Pia* mit Tumorzellen.

Es scheint uns möglich, in unserem Falle die Zellerkrankungen in zwei Gruppen zu teilen. Zur ersten Gruppe gehören akute Schwellung

und retrograde Zelldegeneration, die man beständig im Zentralnervensystem trifft. Diese Gruppe der Zellerkrankungen kann durch die Hirnschwellung nach *Cassirer* und *Lewy* erklärt werden. Was die retrograden Degenerationen anbetrifft, so können sie durch die Verletzung der Myelinfasern auf Grund eines erhöhten Hirndrucks, wenn auch nur stellenweise durch unmittelbare Kompression der Geschwulst selbst erklärt werden.

Zur zweiten Gruppe gehören die chronischen und schweren Zellerkrankungen mit einer Reihe so schwerer Veränderungen, daß sie keinen Zweifel an der Existenz einer chronischen Intoxikation im Zentralnervensystem lassen. In unserem Falle ist der toxische Moment so unbestritten, daß er für sich selbst spricht. Von dieser Seite verdient der Gesichtspunkt *Oppenheims* eine völlige Achtung.

Eine, auf den ersten Anblick eigentümliche Tatsache verdient eine besondere Beurteilung. Schon früher hatten wir aufmerksam gemacht, daß die sog. „pericellulären Räume“ um die Ganglienzellen des Rückenmarks und der Stammganglien an einer Reihe von Stellen mit Tumorzellen vollgestopft waren (dem Falle *Fischers* einer diffusen Carcinomatosis gleich). In unserem Falle ist es klar, daß dieses Bild nicht wegen der Infiltration der „pericellulären Räume“ nach den Lymphspalten, wie es *Fischer* angenommen hatte, sondern wegen eines mäßig infiltrierenden Geschwulstwachstums in dem umgebenden Gewebe entstanden war.

Bekommen wir nicht den Eindruck einer sonderbaren „Symbiose“ zwischen den Ganglienzellen und den Mesenchymelementen der Geschwulst, wie im Falle des diffusen Glioms von *Pels-Leusden*, so ist dennoch die Tatsache so einer relativ glücklichen Nachbarschaft merkwürdig. Auf den ersten Anblick könnte es zum Beispiel erscheinen, daß die Ganglienzellen des Rückenmarks und der Stammganglien in schlimmeren Bedingungen, als die Zellen der Rinde von seiten der unmittelbaren mechanischen und toxischen Wirkung der Geschwulst, stehen. Dennoch bleibt die sonderbare Tatsache klar, daß die Ganglienzellen, die sich beinahe von dem Tumor und außer den sich in weit schlimmeren Bedingungen der Vascularisation befinden, viel weniger als die von Tumor entfernten Ganglienzellen leiden.

In Erklärung dieser Tatsache könnten zwei Voraussetzungen dienen: 1. Die Tumorzellen, die ein relativ gutartiges nicht destruktives Wachstum haben und den verschonten Sateliten und dem Glianetz nicht hinderlich bei der Ausführung ihrer Funktionen sind. 2. Die Ganglienzellen der oben erwähnten Teile unterscheiden sich wie phylogenetisch ältere Systeme, durch eine größere Stabilität und Widerstandsfähigkeit den mechanischen und toxischen Faktoren.

Es ist völlig zulässig die Symptome des klinischen Bildes in zwei Kategorien einzuteilen, um anatomo-pathologische Parallele festzustellen:

1. Klinische Symptome mit deutlichen anatomischen Äquivalenten.
2. Anatomische Befunde ohne klinische Äquivalente.

Zur ersten Gruppe gehören hauptsächlich die cerebrale Symptome.

Kopfschmerzen, die der Kranke als erstes Symptom der Erkrankung bezeichnete und die den Charakter bald einer Neuralgia des V, bald einer diffusen mit Irradiation in den Nacken und die Schultern hatten: diese Kopfschmerzen können mit dem basillaren Prozeß mit bevorzugter Lokalisation im Gebiete des V und der Austrittszone der 1. Cervicalwurzeln, ebenso wie mit einem bedeutenden Hydrocephalus internus in Verbindung gestellt werden.

Die Geruchsinnstörungen, die Erblindung (*Neuritis retrobulbaris*), die Abwesenheit der Lichtreaktion, ebenso wie die Sensibilitätsstörungen mit Steigerung der Atrophie des *N.V.* (rechts) finden ihre Äquivalente in dem basillaren blastomatösen Prozeß, der knotenförmig an diesen Nerven lokalisiert war. Desgleichen kann auch der relativ unbedeutende und sich erst zum Lebensende entwickelte Läsion des *Hypoglossus* und *Vagus* behandelt werden.

Kron und *Redlich* weisen darauf hin, daß die Endotheliome mit einem diffusen Wachstum das Bild einer chronischen *Meningitis* mit lokalen Symptomen an den Stellen ihrer größten Knoten geben. Hier beobachteten wir ein analoges Bild. Die Abwesenheit von Paresen von seiten der *N. oculomotorias* bei einer gleichzeitigen reichlichen Füllung der *Fossa interpeduncularis* mit einer tumurosen Meningitis gibt einen Beweis dafür, daß das diffuse Wachstum dieser Geschwulst imstande ist einen Nerv zu beschädigen, ohne daß irgendwelche Symptome im klinischen Bilde darauf Hinweis geben können. Die anderen Hirnnerven geben ebenso keine klinische Symptome ungeachtet der kolossalen Ausdehnung des blastomatösen Prozesses auf der Basis. Zum Schluß der Erkrankung dehnte sich der Prozeß wahrscheinlich nach der weichen Haut aus, umringte den Stamm und machte eine bedeutende Besamung des Kleinhirnvermis. Daher die scharfe Ataxie des Rumpfes. Es ist schwer sie mit einer Läsion der afferenten oder efferenten Kleinhirnbahnen zu verbinden, denn weder *Marchi*, noch *Weigert* wiesen uns auf bedeutende Degenerationen hin. Die Hypotonie kann nur teilweise mit der Kleinhirnaffektion verbunden werden, wie wir es im Krankheitsbilde vermuteten, denn weder in der Kleinhirnrinde, noch in den Kleinhirnbahnen konnten wir tiefe Läsionen finden; eher muß diese Hypotonie mit bedeutenden Veränderungen der Wurzeln und der Hinterstränge des Rückenmarks in Verbindung gestellt werden. Bei aller Sorgfalt der klinischen Untersuchungen gelang es aber nicht spinale Veränderungen zu entdecken.

Es war leichter die Herabsetzung und sogar eine völlige Abwesenheit der Patellar- und Achillreflexe durch einen Prozeß auf der Basis des Großhirns durch einen erhöhten Druck zu erklären.

Die epileptischen Anfälle des Kranken hatten bald den Charakter allgemeiner epileptischen Anfälle, bald waren sie den „accès paroxystiques des yeux“ (*Marinesko, Pappenheim*) der Encephalitiker ähnlich. Doch

unterscheiden sich die letzten bedeutend von den Augendeviationen unseres Kranken durch Veränderungen des Muskeltonus, Bewußtseinszustand und durch die gemeinsame Charakteristik des amyostatischen Syndroms. Wir beobachteten aber auch bei unserem Kranken analoge Augenablenkungen nach dem Typus der intermittierenden spastischen Augendeviation der Encephalitiker (die Augen waren am häufigsten nach oben und nach rechts abgelenkt; auf den Befehl des Arztes konnte der Patient sie bewegen, dann nahmen sie aber wieder ihre gezwungene Lage an).

Bei den diffusen Geschwülsten ist es schwer von den anatomischen Befunden so komplexe Erscheinungen, wie die spastische intermittierende Augendeviation zu urteilen; wir merken diese Erscheinung bei einem an Tumor leidenden Kranken und möchten die Aufmerksamkeit darauf lenken, daß die Zellelemente des Putamen nur wenig verändert sind und dagegen gibt es große Veränderungen in der Hirnrinde, wo sich im basalen Teile der 2. und 3. Frontalfurchen Tumorknötchen finden.

Die allgemeinen epileptischen Anfälle charakterisierten sich durch das Prevalieren des tonischen Charakters. Am Höhepunkte des Anfalls erinnerte die Lage des Kranken an eine steife beiderseitige „Syncinesie globale“. Es ist möglich, daß solches mit den Besonderheiten der Zellveränderungen im Palidum und Striatum in Verbindung steht: nirgends gelingt es einen völligen Zelluntergang zu beobachten: wir könnten ergo eine Herabsetzung ihrer Reizschwelle erwarten und dadurch die Eigentümlichkeiten der Anfälle, die ihrem Ausschen nach einen pallidalen Charakter hatten, erklären.

Diese Hyperexcitabilität motorischer Zellen der Stammganglien und der Vorderhörner des Rückenmarks bildet eine der Komponente der Leichtigkeit die beim Hervorbringen der reflektorischen Schutzbewegungen, die wir bei unserem Kranken beobachten.

Die Abwesenheit des *Aschnerschen* Reflexes von rechts, mit einer gleichzeitigen Anästhesie des rechten V (da es von links dasselbe Reflex zu erhalten gelingt) spricht dafür, daß der sensible Teil dieses Reflexes durch das V-Paar geht.

Eine schwere Kompression der Hypophysegegend bei wenig zerstörten Ganglienzellen des *Tuber cinereum* des *Nucleus periventricularis* und des *Hypothalamus*, ungeachtet dessen, daß wir sogar schon makroskopisch Läsionen derselben Gebiete gesehen haben, bestätigt völlig den Gesichtspunkt von *Aschner, Froment, Camus et Roussie, Leschke*, daß die Hypophyse selbst in der Klinik mancher so genannten hypophysären Störungen eine relativ kleine Bedeutung haben.

In der Tat haben wir keine Störungen des Wasser- und Zuckerstoffwechsels beobachtet. Die allgemeine Abmagerung und Erschöpfung des Organismus ist es leichter mit der Intoxikation und mit der Dysenterie als mit den Pituitarismus von *Simons* in Verbindung zu stellen; da gegen Pituitarismus spricht die Abwesenheit typischer Stoffwechselstörungen.

Also sehen wir, daß diffuse generalisierte Geschwülste dieser Art keine grobe klinische Symptome geben und daß den Besonderheiten des Wachstums der Geschwulst nach, die Nervenzellen und Myelinfasern, als Regel nur in der unmittelbaren Nachbarschaft der Knoten des Tumors, leiden. Dadurch kann die Mannigfaltigkeit der klinischen Symptome und die Inkongruenz der klinischen mit den anatomischen Befunden geklärt werden.

Zum Schluß sei uns gestattet, dem Direktor der Klinik Herrn Prof. *L. Minor* für die gütige Überlassung des Falles und für die wertvollen Weisungen und den Herren Professoren *Abrikossoff* und *Mogilnitsky* für die freundliche Unterstützung bei der Abfassung der vorliegenden Arbeit unseren innigsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

- Benda* s. *Lilienfeld-Benda*, *Cassirer* und *F. H. Lewy*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. **61**. 1921. — *Bertrand*, *I. et L. Aronson*: Rev. neurol. 1921. Nr. 2. — *Borst* s. *L. Aschoff*: Pathologische Anatomie. Jena 1923. — *Cushing*: Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. **45**. 1922. — *Fick*, *I.*: Zit. nach *Prym*. — *Finkelnberg*: Arch. f. klin. Med. **76**. — *Fischer*: Jahrb. f. Psychiatrie u. Neurol. 1905. S. 125. — *Flatau*: Rev. neurol. 1921. — *Ford* and *Firor*: Zit. nach *Schuberth*. — *Grund*: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **31**. 1906. — *Hadden*: Zit. nach *Lähmeyer*, *Hansemann* s. Allg. Pathol. Stuttgart: Ernst Schwalbe. 1911. — *Hoche*: Zit. nach *Lähmeyer*. — *Jakob*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **3**. 1910. — *Kaiser*: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **62**, H. 2. — *Krabbe*: Encéphale. Jg. 19, Nr. 1. 1924. — *Lähmeyer*: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **49**. 1913. — *Lenz*: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1891. S. 388. — *Lenz*: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **19**, 186, S. 663. — *Lewy*, *F.*: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **232**. — *Lilienfeld-Benda*: Berlin. klin. Wochenschr. 1901. S. 729. — *Lissauer*: Dtsch. med. Wochenschr. 1911. S. 16. — *Maas*: Berlin. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 37. — *Magnus-Cohn*: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **259**, H. 1. — *Matzdorf*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. **81**, 263. — *Matzdorf*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. **86**, 333. — *Meyer*: Arch. f. Psychiatrie u. Neurol. **66**, H. 2. 1922. — *Neuburger*: Ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 1924. S. 478. — *Nonne*: Neurol. Zentralbl. 1897. — *Nonne*: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilkunde. **21**. 1902. — *Oberling*: Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **31**, H. 1. 1921. — *Oppenheim*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **11**. — *Ormerod*: Zit. nach *Lähmeyer*. — *Pels-Leusden*: Zit. nach *Lähmeyer*. — *Pette*: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **74**. 1922. — *Prym*: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **215**. — *Rach*: Zeitschr. f. Heilk. **18**. 1905. — *Rand*: Ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **32**, H. 5. 1923. — *Redlich*: Jahrb. f. Psychiatrie. **26**. 1905. — *Reichart*: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **28**. 1905. — *Reichart*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. — *Rindfleisch*: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **26**. — *Saenger*: Neurol. Zentralbl. 1901. — *Schaede*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **6**. 1911. — *Schlagenhaufer*: Zit. nach *Matzdorf*. — *Schlesinger*: Dtsch. Zeitschr. f. klin. Med. **36**, 98. — *Schuberth*: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **93**, H. 1. 1926. — *Siefert*: Arch. f. Psychiatrie. 1903. S. 720. — *Siefert*: Münch. med. Wochenschr. 1902. S. 826. — *Strußner*: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **37**. — *Westphal*: Arch. f. Psychiatrie. **26**.